

PA02-233

English abstract of reference (A)4

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-171758

(43)Date of publication of application : 29.06.1999

---

(51)Int.Cl.                      A61K 7/48  
                                    A61K 7/00  
                                    A61K 7/00  
                                    A61K 35/78  
                                    A61K 35/78

---

(21)Application number : 09-362341      (71)Applicant : MARUZEN SEIYAKU KK  
(22)Date of filing : 12.12.1997      (72)Inventor : MIZUTANI KENJI  
   KANBARA TOSHIMITSU  
   KISO AKINORI  
   NAKAHARA TATSUO  
   ITO YOKO

---

(54) ELASTASE INHIBITOR AND PREPARATION FOR EXTERNAL USE FOR SKIN

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a means for preventing skin aging as a substance inhibiting the action of elastase which promotes skin aging through degrading elastin has been found among substances of natural origin.

SOLUTION: This means for preventing skin aging comprises using an elastase inhibitory substance as an elastase inhibitor and in preparations for external use for skin; this substance is extracted from the parts containing this substance in plant(s) selected from the group consisting of *Betula platyphylla* Sukatchev var *japonica*, *Cinnamomum cassia* Blume, *Tilia cordata* Mill, *Tilia platyphyllos* Scop., *Tilia europaea* L., *Tilia japonica* (Miq) Simonkai, *Eriobotrya japonica* Lindley, and *Hamamelis virginiana* L. Although the above substance in question has not been identified yet, it can be easily extracted from the above-mentioned plant(s) by extraction treatment using water, a lower aliphatic alcohol or a mixture thereof; the lower aliphatic alcohol suitable as an extraction solvent is e.g. methanol, ethanol, propanol, 1,3-butylene glycol.

---

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 09.08.2004

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C) 1998,2003 Japan Patent Office

PA02-233

reference (A) 4

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-171758

(43) 公開日 平成11年(1999) 6月29日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

識別記号

F I

A 6 1 K 7/48  
7/00A 6 1 K 7/48  
7/00

K

W

U

M

審査請求 未請求 請求項の数 3 F D (全 5 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願平9-362341

(22) 出願日

平成9年(1997)12月12日

(71) 出願人 591082421

丸善製薬株式会社

広島県尾道市向東町14703番地の10

(72) 発明者 水谷 健二

広島県尾道市向東町14703-10丸善製薬株式会社内

(72) 発明者 神原 敏光

広島県尾道市向東町14703-10丸善製薬株式会社内

(72) 発明者 木曾 昭典

広島県尾道市向東町14703-10丸善製薬株式会社内

(74) 代理人 弁理士 板井 一雄

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 エラスターゼ阻害剤および皮膚外用剤

(57) 【要約】

【課題】 エラスチンを分解して皮膚の老化を促進するエラスターゼの作用を阻害する物質を天然物由来の物質の中からを見いだし、皮膚の老化防止の新規な手段を提供する。

【解決手段】 シラカバ、ケイヒ、フユボダイジュ、ナツボダイジュ、西洋シナノキ、シナノキ、ビワおよびハマメリスよりなる群から選ばれた植物のエラスターゼ阻害物質含有部位より抽出されるエラスターゼ阻害物質をエラスターゼ阻害剤および皮膚外用剤に用いる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 シラカバ、ケイヒ、フユボダイジュ、ナツボダイジュ、西洋シナノキ、シナノキ、ビワおよびハマメリスよりなる群から選ばれた植物のエラスターゼ阻害物質含有部位より抽出されたエラスターゼ阻害物質を有効成分として含有することを特徴とするエラスターゼ阻害剤。

【請求項 2】 シラカバ、ケイヒ、フユボダイジュ、ナツボダイジュ、西洋シナノキ、シナノキ、ビワおよびハマメリスよりなる群から選ばれた植物のエラスターゼ阻害物質含有部位を水、メタノール、エタノール、プロパノール、1,3-ブチレングリコールまたはこれらの混合液により抽出処理して得られた抽出物を有効成分として含有することを特徴とするエラスターゼ阻害剤。

【請求項 3】 請求項 1 または請求項 2 に記載のエラスターゼ阻害剤を含有することを特徴とする皮膚外用剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、人の皮膚の老化防止に有効なエラスターゼ阻害剤および皮膚外用剤に関するものである。

## 【0002】

【従来の技術】皮膚の老化に関する近年の研究によれば、外見的に老化が認められる皮膚において生じている組織レベルの変化としては皮膚真皮にあるコラーゲンおよびエラスチンの減少、ヒアルロン酸をはじめとするムコ多糖類の減少、表皮細胞の損傷などがある。

【0003】これらが並行して進行する皮膚老化の原因としては、一般的には加齢が最も重要なものであるが、乾燥、酸化、太陽光紫外線等も、皮膚老化にかかわる直接的な因子として挙げられる。

【0004】上述の皮膚老化現象の中でも特に顕著な結果をもたらすエラスチンの減少は、紫外線によるものと加齢に伴うものがある。エラスチンは繊維状のコラーゲンに絡み付くようにして存在するコイル状の硬タンパク質であって、弾性体のように伸びたあと元に戻る性質があり、コラーゲンと協同して皮膚にハリや弾力を与えているものである。紫外線はこのエラスチンに特異的に作用するプロテアーゼであるエラスターゼの働きを活性化するので、紫外線を多量に浴びた皮膚ではエラスチンの分解が促進されることになり、その結果、皮膚はハリや弾力を失うに至る (Fragrance Journal 1997-4)。エラスターゼの作用は加齢によっても活発化して同様の結果を招く。

【0005】したがって、エラスターゼの過度の作用を抑制することができれば上記機構による皮膚老化の防止が可能になる。このような観点からエラスターゼ阻害作用を有する物質の探索が進められた結果、イジュ、ユーカリ、コミカンソウ等の抽出物が有効であることが確認された (特開平 9-95420、同 9-87137、同

9-87136)。

## 【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、強いエラスターゼ阻害作用を有すると共に皮膚外用剤に配合して使用するのに適した性質を有する物質を天然物由来の物質の中からを見だし、皮膚老化防止の新規な手段を提供することにある。

## 【0007】

【課題を解決するための手段】上記目的の達成に成功した本発明は、エラスターゼ阻害物質が含まれていることを本発明者らが初めて確認したシラカバ (*Betula platyphylla* Sukatchev var *japonica*)、ケイヒ (*Cinnamomum cassia* Blume)、フユボダイジュ (*Tilia cordata* Mill)、ナツボダイジュ (*Tilia platyphyllos* Scop.)、西洋シナノキ (*Tilia europaea* L.)、シナノキ (*Tilia japonica* (Miq) Simonkai)、ビワ (*Eriobotrya japonica* Lindley) およびハマメリス (*Hamamelis virginiana* L.) のいずれかより抽出されたエラスターゼ阻害物質を有効成分とするエラスターゼ阻害剤、および、該エラスターゼ阻害剤を添加してなる皮膚外用剤を提供するものである。

## 【0008】

【発明の実施の形態】本発明のエラスターゼ阻害剤の原料となる上記植物は、それらの茎葉部、種子、果実等または抽出物が生薬として古くから利用されてきたものであるが、生薬として利用される部位にもそれとは異なる部位にも、エラスターゼ阻害作用があることは知られていなかった。

【0009】上記原料植物体の中でもエラスターゼ阻害物質が特に豊富に含まれていて本発明のエラスターゼ阻害剤の抽出原料として好ましい部位は、シラカバおよびケイヒでは樹皮、フユボダイジュでは花序、ナツボダイジュでは果序、西洋シナノキおよびシナノキでは花、果序、葉等、ビワでは葉、ハマメリスでは葉、枝、樹皮、根等である。

【0010】上記植物体に含まれていてエラスターゼ阻害作用を示すものがいかなる化合物なのかは未だ確認されていないが、それは、水もしくは低級脂肪族アルコールまたはこれらの混合液を抽出溶媒とする抽出処理により原料植物体から容易に抽出されてくる。抽出溶媒として適当な低級脂肪族アルコールは、メタノール、エタノール、プロパノール、1,3-ブチレングリコール等である。

【0011】エラスターゼ阻害物質を抽出するに当たり特殊な抽出方法を採用する必要はなく、室温ないし還流加熱下に、任意の装置を用いて抽出することができる。簡単には、抽出溶媒を満たした処理槽に抽出原料を投入し、ときどき攪拌して可溶性成分を溶出させる。その後、濾過して抽出残渣を除き、得られた抽出液を濃縮、乾燥すると、エラスターゼ阻害物質を含有する抽出物が得られる。

【0012】上述のようにして得られた抽出液または抽出物は、いずれも原料に由来する好ましい芳香を有し、そのままでもエラスターゼ阻害剤として利用可能であるが、必要ならば、エラスターゼ阻害活性の向上や脱色・脱臭等を目的とする精製を施したり、任意の助剤と混合して製剤化してもよい。

【0013】本発明のエラスターゼ阻害剤は、軟膏、クリーム、乳液、ローション、パック、浴用剤等の皮膚外用剤に配合して皮膚から吸収させることにより、皮膚の老化防止に役立たせることができる。配合可能な皮膚外用剤は、本発明のエラスターゼ阻害剤のみが主剤となるものに限られるわけではない。たとえば、アボガド油、パーム油、ピーナッツ油、牛脂、コメヌカ油、ホホバ油、カルナバロウ、ラノリン、流動パラフィン、スクワラン、オキシステアリン酸、イソステアリンアルコール等の油性成分；グリセリン、ソルビトール、ポリエチレングリコール、コラーゲン、ヒアルロン酸およびその塩、コンドロイチン硫酸およびその塩などの保湿剤；パラジメチルアミノ安息香酸アミル、ウロカニン酸、ジイソプロピルケイ皮酸エチル等の紫外線吸収剤等を1種以上含有し、さらにエリソルビン酸ナトリウム、セージエキス、パラヒドロキシアニソール等の酸化防止剤；ステアリン硫酸ナトリウム、セチル硫酸ジエタノールアミン、セチルトリメチルアンモニウムクロライド、イソステアリン酸ポリエチレングリコール、ステアリン酸グリセリル等の界面活性剤；エチルパラベン、ブチルパラベン等の防腐剤；オウバク、オウレン、シコン、シャクヤク、センブリ、バーチ、ビワ等の抽出物、グリチルリチン酸誘導体、グリチルレチン酸誘導体、サリチル酸誘導

体、ヒノキチオール、酸化亜鉛、アラントイン等の消炎剤；胎盤抽出液、グルタチオン、ユキノシタ抽出物、アルピチン、アスコルビン酸誘導体等の美白剤；ニンジン、アロエ、ゼニアオイ、アイリス、ブドウ、ヨクイニン、ヘチマ、ユリ等の抽出物、ローヤルゼリー、感光素、コレステロール誘導体、各種アミノ酸類の賦活剤；サフラン、センキュウ、ショウキョウ、オトギリソウ、オノニス、ローズマリー、ニンニク等の抽出物；γ-オリザノール、デキストラン硫酸ナトリウム等の血行促進剤；硫黄、チアントール等の抗脂漏剤；香料、水、アルコール、カルボキシビニルポリマー等の増粘剤；チタニエロー、カーサミン、ベニバナ赤、任意の助剤を含有するものに適宜配合することができる。

【0014】皮膚外用剤に対する本発明のエラスターゼ阻害剤の好適配合率は、未精製の標準的な抽出物からなるもの場合で約0.01～10重量%である。

【0015】

【実施例】以下、実施例を示して本発明をさらに詳細に説明する。なお、実施例2～5で使用した抽出物は製造実施例による50%メタノール抽出物である。

【0016】製造実施例

原料植物体の乾燥粉末100gを抽出溶媒500mlに投入し、還流抽出器で1時間加熱抽出する処理を2回行う。得られた抽出液を合わせて減圧下に濃縮し、さらに乾燥して、抽出物を得る。種々の原料植物体について上記の抽出を行なった結果を表1に示す。

【0017】

【表1】 抽出物収率（対原料植物体重量%）

原料植物体	水抽出	50%メタノール抽出	エタノール抽出
シラカバの樹皮	8.1	8.9	7.8
ケイヒの樹皮	11.1	13.9	14.4
フユボダイジュの花序	11.3	14.1	13.2
ナツボダイジュの花序	12.1	13.5	12.7
西洋シナノキの花と葉	13.1	12.0	11.8
シナノキの花と葉	11.5	12.7	10.4
ビワの葉	8.7	10.4	9.3
ハマメリスの葉	7.6	8.4	8.3

【0018】得られた抽出物のうち50%メタノール抽出物について、下記の試験法によりエラスターゼ阻害活性を試験した。試験結果を表2に示す。

【0019】試験法：96穴マイクロプレートを用意し、1穴に対して試料溶液（溶媒：DMSO+水）50μl、基質溶液（2mM N-methoxysuccinyl-Ala-Ala-Pro-Val-p-nitroanilide）25μlおよびエラスターゼ溶液（ヒト好中球由来エラスターゼ；6μg/ml）を添加する。25℃で30分間反応させたのち、反応液を採取して415nmの吸光度を測定する。上記と同様の酵素反応と吸光度測定を、試料溶液の代わりに試料溶液と等量の溶媒のみを添加して行う。さらに、それぞれの場合につ

いて、エラスターゼ溶液を添加せずに同じ操作と測定を行う。

【0020】測定結果より、下記の式によりエラスターゼ阻害率を算出する。

$$\text{エラスターゼ阻害率 (\%)} = [1 - (A - B) / (C - D)] \times 100$$

但し、

A：試料溶液添加，酵素添加時の吸光度

B：試料溶液添加，酵素無添加時の吸光度

C：試料無添加，酵素添加時の吸光度

D：試料無添加，酵素無添加時の吸光度

試料溶液の濃度を種々変更して上記阻害率の測定を行

い、エラストーゼの活性を50%阻害する試料溶液濃度を内挿法により求める。

【0021】

【表2】

原料植物体	50阻害濃度 (ppm)
シラカバの樹皮	9.1
ケイヒの樹皮	8.3
フユボダイジュの花序	4.4
ナツボダイジュの花序	5.1
西洋シナノキの花と葉	4.7
シナノキの花と葉	5.3
ビワの葉	5.9
ハマメリスの葉	5.5

【0022】実施例1

ハマメリスの葉の50%エタノール抽出液

(固形分濃度1重量%)

30ml

グリセリン	4 g
1,3-ブチレングリコール	4 g
エタノール	7 g
POE・オレイルアルコール	0.5 g
メチルパラベン	0.05 g
クエン酸	0.01 g
クエン酸ソーダ	0.1 g
香料	0.05 g

精製水

残部 (全量を100mlとする)

【0023】実施例2

フユボダイジュ抽出物

0.15 g

グリセリン	4 g
1,3-ブチレングリコール	4 g
エタノール	7 g
POE・オレイルアルコール	0.5 g
メチルパラベン	0.05 g
クエン酸	0.01 g
クエン酸ソーダ	0.1 g
香料	0.05 g

精製水

残部 (全量を100mlとする)

【0024】実施例3

ビワ抽出物

1.0 g

セトステリルアルコール	3.5 g
スクワラン	40 g
ミツロウ	3 g
還元ラノリン	5 g
エチルパラベン	0.3 g
ポリオキシエチレン	2 g
ステアリン酸モノグリセリド	2 g
1,3-ブチレングリコール	5 g
香料	0.03 g
グリセリン	5 g

精製水

残部 (全量を100mlにする)

【0025】実施例4

下記組成の化粧水を常法により製造した。

下記組成の化粧水を常法により製造した。

下記組成のクリームを常法により製造した。

下記組成の乳液を常法により製造した。

ケイヒ抽出物	2.0 g
シラカバ抽出物	2.0 g
セチルアルコール	0.5 g
ミツロウ	2 g
POE(10)モノオレイン酸エステル	1 g
グリセリンモノステアリン酸エステル	1 g
ヒアルロン酸ナトリウム	0.1 g
プロピレングリコール	5 g
エタノール	3 g
エチルパラベン	0.3
香料	0.03 g
精製水	残部 (全量を100mlにする)

## 【0026】実施例5

下記組成のバックを常法により製造した。	
シナノキ抽出物	0.5 g
ポリビニルアルコール	15 g
ポリエチレングリコール	3 g
プロピレングリコール	7 g
エタノール	10 g
メチルパラベン	0.05 g
香料	0.05 g
精製水	残部 (全量を100mlにする)

## 【0027】

【発明の効果】上述のように、本発明によれば皮膚の老化防止に有効な新規なエラスターゼ阻害剤および皮膚外用剤が提供された。本発明のエラスターゼ阻害剤の有効

成分は、エラスターゼ阻害作用に優れているだけでなく、既に生薬として利用されてきた植物体から抽出されるものであるから安全性にも優れている。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 6

A61K 7/00  
35/78

識別記号

ADT

ADA

FI

A61K 7/00  
35/78

ADTN

H

ADAC

(72) 発明者 中原 達雄

広島県尾道市向東町14703-10丸善製薬株式会社内

(72) 発明者 伊藤 洋子

広島県尾道市向東町14703-10丸善製薬株式会社内